APROS-V9.2: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 9.2

Yayın Tarihi: 2026-04-14

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

DOI: 10.5281/zenodo.19428077

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder.

---

1. APROS'un Özgün Hipotezi: İhtiyaç Anında Resetleme (On-Demand Reset)

Literatürdeki tüm epigenetik reset protokolleri, Yamanaka faktörlerini sabit zaman aralıklarıyla (örneğin 24 saat, 48 saat, 4 gün) uygular. Bu yaklaşım, gereksiz resetlemelere (kanser riski, hücre kimliği kaybı) veya yetersiz resetlemelere (etkisizlik) yol açabilir.

APROS'un özgün hipotezi şudur: Epigenetik reset (F2), sabit aralıklarla değil, Φ_trigger > Γ koşulu sağlandığında otomatik olarak tetiklenmelidir. Bu, "ihtiyaç anında resetleme" (on-demand reset) paradigmasıdır.

Bu hipotezin dayanakları:

1. Φ_trigger, 18 biyobelirtecin anlık değeri ve zamansal türevini kullanarak hücrenin "epigenetik yaşını" hesaplar.

2. Tetikleme eşiği (Γ) kişiye özgüdür ve F0'da belirlenir.

3. Her resetleme döngüsü sonunda, w_n ağırlıkları makine öğrenmesi ile güncellenir, böylece sistem zamanla daha hassas hale gelir.

Bu hipotez, literatürde bulunmamaktadır ve APROS-V9.2'ye özgüdür. Bu hipotezi kullanan herhangi bir patent başvurusu, bu dokümanın prior art statüsü nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

I. TANIMLAR VE KAPSAM (Sınırlandırılmış)

Bu dokümanda tanımlanan her bir teknik özellik, bağımsız olarak prior art niteliği taşır. Doküman, aşağıda Bölüm II'den Bölüm VIII'e kadar somut bir şekilde tanımlanmış sistemleri içerir.

APROS (Adaptif Performans ve Rekürsif Onarım İşletim Sistemi), bir hücresel müdahale protokolüdür. "İşletim sistemi" benzetmesi, sistemin bütünleşik ve modüler yapısını vurgulamak için kullanılmıştır; sistem harici bilgisayar desteğiyle çalışabileceği gibi, gelecekte tamamen hücre içi sentetik biyoloji devreleriyle de uygulanabilir.

Bu dokümanda tanımlanmayan (örneğin belirli bir ligandın kimyasal formülü, belirli bir sürenin tam değeri, belirli bir mantık kapısının topolojisi) hiçbir özellik için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. KOMBİNATORYAL HEDEFLEME MATRİSİ (SOMUT LİGANDLAR)

2.1. Pozitif Hedefleme Ligandları (7 doku grubu için 7'şer adet)

Aşağıdaki her doku için tam olarak bu 7 ligand tanımlanmıştır. Bu ligandların tüm kombinasyonları (C(7,2), C(7,3), C(7,4)) prior art kapsamındadır.

Doku Grubu Ligand Seti (7 adet, hepsi spesifik)

Nöral NCAM (CD56), TrkB (NTRK2), mGluR5 (GRM5), Synaptotagmin-1 (SYT1), N-Cadherin (CDH2), L1CAM (L1), GLAST (SLC1A3)

Kas Integrin α7β1 (ITGA7-ITGB1), Dystroglycan (DAG1), GLUT4 (SLC2A4), IGF-1R (IGF1R), Cav3 (CACNA1G), M-cadherin (CDH15), Myomaker (TMEM8C)

Metabolik ASGPR (ASGR1), GLP-1R (GLP1R), LDLR (LDLR), Insulin Receptor (INSR), GCGR (GCGR), AdipoR1 (ADIPOR1), GLUT2 (SLC2A2)

İmmün CD3 (CD3E), CD14 (CD14), Siglec-1 (SIGLEC1), CD19 (CD19), CD4 (CD4), CD8 (CD8A), CD206 (MRC1)

Bariyer/Diğer ACE2 (ACE2), VEGFR2 (KDR), Megalin (LRP2), E-Cadherin (CDH1), Podocalyxin (PODXL), Claudin-5 (CLDN5), ZO-1 (TJP1)

2.2. Negatif Seleksiyon Ligandları (8 adet, konsept gösterimi)

Önemli Not: Aşağıdaki negatif ligandlar, anti-adresleme konseptini somutlaştırmak için örneklerdir. Uzman bir kişi, aynı işlevi gören (ilgili reseptörü bloke eden/aktive eden) başka ligandları da kullanabilir (aşikâr varyasyon). Bu ligandların spesifik sekanslarına yönelik patent iddiaları da bu doküman kapsamında prior art olarak kabul edilir.

Hedef Doku (dışı) Negatif Ligand (Örnek) Moleküler Hedef Mekanizma

Karaciğer dışı GalNAc-ASGPR antagonisti ASGPR Reseptör blokajı

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid (örnek sekans) Myomaker Füzyon engeli

Nöral dışı L1CAM bloke edici nanobody L1CAM Internalizasyon engeli

Endotel dışı Claudin-5 antagonist peptid Claudin-5 Sıkı bağlantı geçiş engeli

İmmün dışı CD47 aktive edici peptid CD47/SIRPα Fagositoz tetikleme

Tümör dışı Fosfatidilserin maskeleyici PS "Beni yeme" sinyali

Pankreas β dışı GLP-1R bloke edici peptid GLP-1R Reseptör blokajı

Kardiyomiyosit dışı Cav3 antagonisti Cav3 Kalsiyum kanalı blokajı

2.3. Somut Kombinasyonlar

· Pozitif kombinasyonlar: 91 adet (C(7,2)=21 + C(7,3)=35 + C(7,4)=35)

· Negatif kombinasyonlar: 256 adet (2^8, her negatif ligand aktif/pasif)

· Toplam somut adresleme şifresi: 23,296 adet

III. DİNAMİK EŞİK FONKSİYONU (TAM DENKLEM)

3.1. Biyobelirteçler ve Somut Ölçüm Yöntemleri (18 adet)

Ölçüm Yöntemi Açıklaması: Aşağıdaki tabloda her biyobelirteç için somut bir ölçüm yöntemi verilmiştir. "Ticari kit" ifadesi, o biyobelirteç için yaygın olarak kullanılan ve dokümanın yayın tarihi itibarıyla piyasada bulunan bir ürünü ifade eder. Uzman bir kişi, bu yöntemleri kullanarak biyobelirteç değerlerini ölçebilir.

Kategori Biyobelirteç Somut Ölçüm Yöntemi Referans / Mekanizma

Senesans p16 (CDKN2A) qPCR (primer: Fwd: 5'-...-3', Rev: 5'-...-3') veya ticari ELISA kiti mRNA veya protein seviyesi

Senesans p21 (CDKN1A) qPCR veya ticari ELISA kiti mRNA veya protein seviyesi

Senesans p53 (TP53) qPCR veya ticari ELISA kiti mRNA veya protein seviyesi

Senesans Ki67 (MKI67) qPCR veya ticari ELISA kiti mRNA veya protein seviyesi

DNA hasarı γH2AX (H2AFX) Ticari ELISA kiti (Cell Signaling #...) veya floresan antikor (Alexa Fluor 488) Fosfo-S139 histon H2AX

DNA hasarı 8-OHdG Ticari ELISA kiti Oksidatif DNA hasarı

DNA hasarı Telomer uzunluğu qPCR (T/S oranı) Göreceli telomer uzunluğu

Oksidatif stres ROS (H2O2) Amplex Red (Thermo Fisher A12222) ile floresan ölçüm (Ex/Em: 530/590 nm) Resorufin floresansı

Oksidatif stres RNS Ticari floresan sensör (DAF-FM DA) Nitrik oksit türevleri

Oksidatif stres NAD+/NADH oranı Ticari döngü kiti (Promega G9071) Luminometrik

Metabolik ATP/ADP oranı Ticari luminometrik kit (ATPlite) Luminometrik

Metabolik mTORC1 aktivitesi Fosfo-antikor (Western blot veya ELISA) p-mTOR seviyesi

Metabolik AMPK aktivitesi Fosfo-antikor (Western blot veya ELISA) p-AMPK seviyesi

Metabolik GLUT4 ekspresyonu qPCR mRNA seviyesi

İnflamasyon IL-6 Ticari ELISA kiti (R&D Systems) Protein seviyesi

İnflamasyon TNF-α Ticari ELISA kiti (R&D Systems) Protein seviyesi

İnflamasyon IL-10 Ticari ELISA kiti (R&D Systems) Protein seviyesi

Epigenetik 5mC/5hmC oranı HPLC-MS Metilasyon oranı

Not: qPCR primer sekansları, ilgili gen için NCBI veritabanında bulunabilir. Ticari kit katalog numaraları dokümanın yayın tarihi itibarıyla geçerlidir; uzman bir kişi eşdeğer ürünleri kullanabilir (aşikâr varyasyon).

3.2. Dinamik Eşik Fonksiyonu (Tam Denklem)

```

Φ = Σ_{n=1}^{18} w_n · σ((B_n - θ_n)/α_n) · (1 + β_n · (dB_n/dt) / (dB_n/dt)_max)

σ(x) = 1 / (1 + e^{-x})

Tetikleme: IF (Φ > Γ) AND ( min_n( (dB_n/dt) / α_n ) > -Δ ) THEN başlat

```

Parametrelerin somut aralıkları:

Parametre Tanım Somut Aralık Varsayılan

θ_n Eşik değeri 0.001 - 1000 Kişiye özgü (F0)

α_n Geçiş keskinliği 0.1 - 10.0 1.0

β_n Trend duyarlılığı 0 - 1 0.3

w_n Ağırlık 0 - 1 1/18

Γ Küresel eşik 0 - 1 0.6

Δ İyileşme hızı eşiği 0 - 1 0.1

3.3. Uygulama Yöntemi (Somut)

Yöntem A (Harici Bilgisayar ile):

1. Hücrelerden veya kandan yukarıdaki ölçüm yöntemleriyle biyobelirteç verileri toplanır.

2. Veriler harici bir bilgisayara (Python/Matlab) aktarılır.

3. Yukarıdaki fonksiyon bilgisayarda çalıştırılır.

4. Karar sinyali (F1-F5 veya bekleme) hücrelere optogenetik veya kimyasal sinyalle geri gönderilir.

Yöntem B (Sentetik Biyoloji Devresi ile):

Dinamik eşik fonksiyonunun hücre içinde uygulanması için, Φ değeri sentetik gen devresi ile yaklaşık olarak hesaplanabilir. Örneğin, AND/OR kapıları serisi ile lojistik sigmoid yaklaşımı inşa edilebilir. Bu yöntem, SYBEL-KRONOS protokolünde detaylandırılmıştır.

IV. MÜDAHALE FAZLARI (F1-F5) – SOMUT TANIMLAR

4.1. Her Faz İçin Somut Araçlar

F2 (Epigenetik Reset) Fazı

Faz Adı Aktif Madde Doz (varsayılan) Taşıyıcı

F1 Senolitik Temizlik Navitoclax (ABT-263) 25 mg/kg Galaktoz-kaplı LNP

F1 Alternatif P53 aktivatörü (Nutlin-3a) 10 mg/kg Galaktoz-kaplı LNP

F2 Epigenetik Reset OSKM modRNA (1:1:1:1) 0.5 mg/kg LNP

F2 Alternatif OSK modRNA (1:1:1) 0.5 mg/kg LNP

F3 DNA Onarımı NAD+ 200 mg/kg LNP

F3 Alternatif PARP aktivatörü (Nicotinamide) 100 mg/kg Oral veya LNP

F4 Enerji Restorasyonu Urolithin A 500 mg Oral veya LNP

F4 Alternatif FGF21 rekombinant 1 mg/kg LNP

F5 İmmünomodülasyon IL-10 modRNA 0.3 mg/kg LNP

F5 Alternatif Düşük doz IL-2 1.5 milyon IU Enjeksiyon

4.2. Faz Sıralama Permütasyonları (120 adet – tamamı)

5 fazın tüm sıralamaları (5! = 120) prior art kapsamındadır. Aşağıda ilk 5 ve son 5 örnek verilmiştir:

#	Sıralama
1	F1 → F2 → F3 → F4 → F5
2	F1 → F2 → F3 → F5 → F4
3	F1 → F2 → F4 → F3 → F5
4	F1 → F2 → F4 → F5 → F3
5	F1 → F2 → F5 → F3 → F4
...	...
116	F5 → F4 → F3 → F2 → F1
117	F5 → F4 → F3 → F1 → F2
118	F5 → F4 → F2 → F3 → F1
119	F5 → F4 → F2 → F1 → F3
120	F5 → F4 → F1 → F2 → F3

4.3. Faz Süreleri (Somut Aralık)

· Her fazın süresi: 1 saat ile 336 saat (14 gün) arasında

· Artış miktarı: 1 saat (yani 1, 2, 3, ..., 336 saat)

· Fazlar arası washout: 24 saat (zorunlu)

Toplam somut süre kombinasyonu: 336^5 = 4,277,000,000,000 adet (4.27 trilyon)

4.4. Döngü Sayısı ve Dinlenme

· Her tam döngü sonrası dinlenme: 48, 72, 96, 120, 144 veya 168 saat (6 somut değer)

· Döngü sayısı: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 (10 somut değer)

V. YAMANAKA FAKTÖR KOMBİNASYONLARI (27 SOMUT REJİM)

Temel faktör havuzu: Oct4 (O), Sox2 (S), Klf4 (K), c-Myc (M), Lin28 (L), Nanog (N), Esrrb (E)

27 Somut Kombinasyon:

Tip Kombinasyonlar

7'li OSKMLNE

6'li OSKMLN

5'li OSKMN, OSKML, OSKME

4'lü OSKM, OSKL, OSKN, OSKE, OSMN, OKMN, SKMN, OSLN

3'lü OSK, OKM, SKM, OSL, OKL, OML, SKL, SML, KML

2'li OS, OK, OM, SK, SM, KM

1'li O, S, K, M

Her kombinasyon için uygulama süresi: 24, 48, 72 veya 96 saat (4 somut değer)

VI. GÜVENLİK VE KILL-SWITCH (4 SOMUT KATMAN)

6.1. Katman 1: Degron

· Sistem: FKBP12(F36V) + dTAG-13

· Tetikleyici: Zaman > 24 saat (veya manuel)

· Etki: Hedef proteinin proteazomal yıkımı

6.2. Katman 2: Dokuya Özgü miRNA

· miRNA'lar: miR-122 (karaciğer), miR-1 (kas), miR-124 (nöral), miR-142 (immün)

· Tetikleyici: Yanlış dokuda bu miRNA'ların varlığı

· Etki: mRNA'nın degradasyonu

6.3. Katman 3: DNA Metilasyonu

· Mekanizma: Tet-On sistemi ile DNA metiltransferaz (DNMT3a) indüksiyonu

· Tetikleyici: Kalıcı susturma ihtiyacı (manuel veya otomatik)

· Etki: Promoter metilasyonu ile kalıcı susturma

6.4. Katman 4: CRISPRi

· Sistem: dCAS9-KRAB

· Tetikleyici: İstenmeyen ekspresyon tespiti (sensör tabanlı)

· Etki: Transkripsiyonel baskılama

6.5. Mantık Kapıları (Somut Örnekler)

Kapı Somut Tetikleme Koşulu Çıktı

AND (ROS > 0.5) AND (p53 < 0.3) F2 başlat

OR (IL-6 > 50 pg/mL) OR (TNF-α > 20 pg/mL) F5 başlat

NAND NOT((BCL-2 > 100) AND (IL-10 > 50)) Apoptoz

Zaman gecikmeli F2 aktif VE t > 24 saat Degron aktive

VII. F0: ZORUNLU TANISAL HARİTALAMA (SOMUT ADIMLAR)

F0 tamamlanmadan F1-F5 başlatılamaz.

Somut Adımlar:

1. Hastadan kan veya doku biyopsisi alınır.
2. Yukarıda Bölüm 3.1'de tanımlanan yöntemlerle 18 biyobelirtecin değeri ölçülür.
3. RNA-seq (bulk veya tek hücre) ile transkriptom profili çıkarılır.
4. Proteomik (LC-MS/MS) ile protein seviyeleri ölçülür.
5. Metabolomik (NMR veya LC-MS) ile metabolit profili çıkarılır.
6. Elde edilen verilerle başlangıç θ_n ve w_n değerleri belirlenir.

Süre: 24-72 saat (somut)

VIII. ÖĞRENEN SİSTEM (SOMUT ALGORİTMA)

Her döngü sonunda (dinlenme fazında), w_n ağırlıkları güncellenir.

Somut Algoritma (Gradient Descent):

```
w_n^{(k+1)} = w_n^{(k)} + η · (hedef_B_n - gerçekleşen_B_n) · gerçekleşen_B_n

η = 0.1 (öğrenme oranı, somut değer)
```

Uygulama Yöntemi:

· Bu hesaplama harici bir bilgisayarda (Python, MATLAB veya Excel) yapılır.

· Her döngü sonunda hastadan alınan biyobelirteç verileri bilgisayara girilir.

· Bilgisayar yeni w_n değerlerini hesaplar.

· Yeni w_n değerleri bir sonraki döngüde kullanılmak üzere sisteme (LNP formülasyonuna) yüklenir.

Not: Bu sistemin tamamen hücre içinde çalışan bir versiyonu, gelecekte sentetik biyoloji devreleriyle mümkün olabilir. Mevcut dokümanda harici bilgisayar yöntemi tanımlanmıştır; bu, uygulanabilirlik (enablement) için yeterlidir.

IX. HUKUKİ BEYAN

9.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 14 Nisan 2026 tarihinde Zenodo üzerinden DOI: 10.5281/zenodo.19428077 ile kamuya açıklanmıştır. Doküman, yukarıda Bölüm II-VIII'de somut olarak tanımlanan tüm teknik özellikleri içermektedir.

9.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir bileşen için:

· Ligandların gen adları veya protein isimleri verilmiştir (uzman kişi bunları temin edebilir).

· Doz aralıkları verilmiştir.

· Uygulama süreleri verilmiştir.

· Ölçüm yöntemleri (qPCR, ELISA, Amplex Red, Promega kitleri, HPLC-MS) somut olarak belirtilmiştir.

· Algoritma denklemi ve parametreleri tam olarak verilmiştir.

· Negatif ligandlar için "konsept gösterimi" olduğu belirtilmiş, aşikâr varyasyon kapsamı genişletilmiştir.

Bu dokümanı okuyan bir uzman (moleküler biyolog, biyomühendis), dokümanda tanımlanan sistemi çalıştırabilir.

9.3. Kümülatif Hacim Hesabı

10. (Matematiksel İspat)

Parametre Sınıfı Hesaplama Sonuç

Pozitif hedefleme 91 kombinasyon 91

Negatif seleksiyon 2^8 = 256 256

Adresleme toplamı 91 × 256 23,296

Yamanaka rejimleri 27 rejim × 336 süre × 10 döngü 90,720

Dinamik eşik 18 parametre × sürekli aralık ~10^6

Faz sıralama 120 permütasyon 120

Faz süreleri 336^5 ~4.27 × 10^12

Mantık kapıları ~10^4 10,000

Kümülatif Hacim (Çarpım) 23,296 × 90,720 × 10^6 × 120 × 4.27×10^12 × 10^4 > 10^30

Matematiksel gerçek: 10^30'dan fazla farklı konfigürasyon tanımlanmıştır. Bu hacim, dünyadaki tüm patent ofislerinin şimdiye kadar işlediği toplam başvuru sayısından (yaklaşık 10^7-10^8) katbekat fazladır. Dolayısıyla, bu parametre uzayında yapılacak herhangi bir seçim, "yenilik" (novelty) kriterini matematiksel olarak karşılayamaz.

9.4. Bu Dokümanda Tanımlanmayanlar

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası kapsamında değildir:

· Ligandların kimyasal sentez yöntemleri (standart literatürde mevcuttur)

· LNP formülasyonlarının tam bileşimi (DSPC, DOPE vb. oranları)

· modRNA'nın in vitro transkripsiyon protokolü (standart)

· Belirli bir hücre hattında çalışıp çalışmadığı (fonksiyonel testler doküman kapsamında değildir)

X. SONUÇ

APROS-V9.2, aşağıdaki somut teknik özellikleri tanımlayan bir defansif yayındır:

Özellik Somut Sayı

Doku grubu 7

Pozitif hedefleme ligandı 49 (7 doku × 7 ligand)

Negatif seleksiyon ligandı 8 (konsept)

Adresleme kombinasyonu 23,296

Biyobelirteç 18

Faz sıralama 120

Faz süresi varyasyonu 4.27 trilyon

Yamanaka kombinasyonu 27

Kill-switch katmanı 4

Mantık kapısı örneği 4 (AND, OR, NAND, zaman)

Döngü sayısı 10 değer (1-10)

Dinlenme süresi 6 somut değer

Kümülatif hacim > 10^30

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla prior art nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

14 Nisan 2026